

**(54) PRODUCTION OF 2,6-NAPHTHALENEDICARBOXYLIC ACID**

(11) 4-173766 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-301290 (22) 6.11.1990  
 (71) MITSUI PETROCHEM IND LTD (72) HIDEO OIKAWA(2)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C63/38, B01J27/08, B01J31/04, C07C51/265//C07B61/00

**PURPOSE:** To inexpensively obtain the title compound in high yield by using a specific amount of a catalyst comprising Co, Mn and Br and oxidizing 2,6-diethylnaphthalene with molecular oxygen in a solvent containing acetic acid.

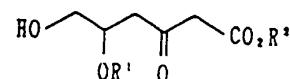
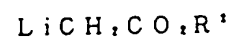
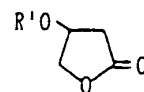
**CONSTITUTION:** 2,6-Diethylnaphthalene or an oxidation intermediate thereof is successively fed to a reactor and oxidized with molecular oxygen at 170-210°C, preferably 180-200°C in a solvent containing  $\geq 70$ wt.% acetic acid, preferably a mixed solvent comprising preferably acetic acid and 1-15wt.% water by using a catalyst comprising Co, Mn and Br in amounts to give 0.01-0.5mol, preferably 0.03-0.3mol Co an Mn calculated as metal based on 1/ solvent, respectively and 5-200mol%, preferably 10-100mol% Br atom based on total amounts of Co metal and Mn metal.

**(54) PRODUCTION OF 5,6-DIHYDROXY-3-OXOHXANOIC ACID ESTER DERIVATIVE**

(11) 4-173767 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-298658 (22) 2.11.1990  
 (71) KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD (72) KENJI INOUE(2)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C69/716, C07C67/343, C07F7/18

**PURPOSE:** To obtain the title compound useful as an intermediate for HMG-CoA reductase inhibitor efficiently and economically by reacting 3-hydroxy- $\gamma$ -butyrolactone derivative with lithium enolate of acetic ester.

**CONSTITUTION:** A compound shown by formula I (R<sup>1</sup> is H or silyl type protecting group) is allowed to react with a compound shown by formula II (R<sup>2</sup> is 1-10C alkyl, aralkyl or aryl), preferably lithium enolate prepared by reacting t-butyl acetate with lithium diisopropylamide at -100 to 20°C, preferably -80 to 0°C to give a compound shown by formula III. Or, the compound shown by formula I is reacted with an  $\alpha$ -bromoacetic acid ester shown by formula IV in the presence of zinc at 15-70°C, preferably 20-65°C to give a compound shown by formula III.

**(54) PRODUCTION OF ETHYLENEAMINES**

(11) 4-173768 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-299852 (22) 7.11.1990  
 (71) MITSUI TOATSU CHEM INC (72) TADASHI KOMIYAMA(4)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C211/10, B01J27/18, C07C209/16, C07C211/14, C07D295/12//C07B61/00

**PURPOSE:** To obtain an acyclic ethyleneamine in good selectivity by making monoethanolamine exist from the beginning of reaction and reacting ethylene glycol with ammonia in the presence of a phosphorus-containing substance.

**CONSTITUTION:** Monoethanolamine is made to exist from the beginning of reaction and ethylene glycol (EG) is reacted with ammonia in a molar ratio of ammonia/EG of  $\geq 2$ , especially 30-50 in the presence of a phosphorus-containing substance, preferably dihydrogenphosphate, dihydrogenpyrophosphate, phosphoric acid, pyrophosphoric acid or phosphorous acid at 200-400°C, preferably 250-300°C under 1-1,000kg/cm<sup>2</sup>G, preferably 200-500kg/cm<sup>2</sup>G to give an ethyleneamine. The amount of monoethanolamine is 0.01-1mol, preferably 0.1-0.5mol based on 1mol EG.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-173767

⑬ Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)6月22日

C 07 C 69/716

Z

6516-4H

C 07 F 67/343

A

8018-4H

審査請求 未請求 請求項の数 13 (全5頁)

⑮ 発明の名称 5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサノ酸エステル誘導体の製造法

⑯ 特 願 平2-298658

⑰ 出 願 平2(1990)11月2日

⑱ 発 明 者 井 上 健 二 兵庫県加古川市加古川町栗津82-2-501

⑲ 発 明 者 上 山 昇 兵庫県加古川市加古川町藤之口61-8

⑳ 発 明 者 高 橋 里 美 兵庫県神戸市垂水区神和台1-13-13

㉑ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

㉒ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

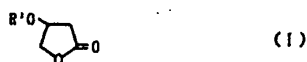
明 細 書

1. 発明の名称

5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサノ酸  
エステル誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

1. 式(I):



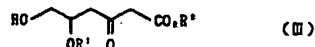
(式中、R'は水素またはシリル型保護基を表す。)

で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体を、式(II):



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1~10のアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す。)

で示される酢酸エステルのリチウムエノラートと反応させることを特徴とする、式(III):



(式中、R'およびR<sup>1</sup>は前記に同じ。)

で示される5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサノ酸エステル誘導体の製造法。

2. 3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体として3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを用いて5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサノ酸エステルを製造する請求項1記載の製造法。

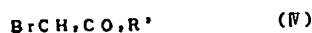
3. 3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体として光学活性(S)-3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを用いて光学活性(S)-5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサノ酸エステルを製造する請求項1または2記載の製造法。

4. 酢酸エステルのリチウムエノラートとして酢酸1-ブチルのリチウムエノラートを用いる請求項1~3のいずれかに記載の製造法。

5. 酢酸エステルのリチウムエノラートとして酢酸1-ブチルとリチウムジイソプロピルアミドの反応によって調製したリチウムエノラートを用いる請求項1~4のいずれかに記載の製造法。

6. 式(I)で示される3-ヒドロキシ-γ-ブ

チロラクトン誘導体を亜鉛の存在下、式(IV)



(式中、 $\text{R}^1$ は前記に同じ。)

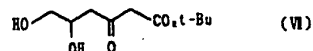
で示される $\alpha$ -ブromo酢酸エステルと反応させることを特徴とする、式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法。

7. 3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体として3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製造する請求項6記載の製造法。

8. 3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体として光学活性(S)-3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて光学活性(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製造する請求項6または7記載の製造法。

9.  $\alpha$ -ブromo酢酸エステルとして $\alpha$ -ブromo酢酸1-ブチルを用いて5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチル誘導体を製造する請求項6~8のいずれかに記載の製造法。

13. 式(VI):



で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチル。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体、とりわけ光学活性な(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルの製造法および新規5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルに関する。

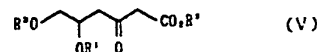
このような5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体は、高脂血症治療薬としての作用が注目されているHMG-CoA(Hydroxy methyl glutaryl-CoA)還元酵素阻害剤の中間体として有用な化合物である。

(従来の技術)

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸

10. 請求項1または6において製造した式(III)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の1級ヒドロキシル基を保護することを特徴とする、式(V):



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^3$ は前記に同じ。 $\text{R}^2$ はヒドロキシル基の保護基を表す。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法。

11. 1級ヒドロキシル基の保護基として、式(VI):

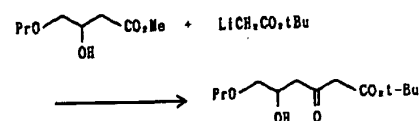
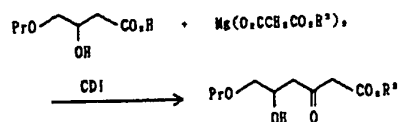


(式中、 $\text{R}^4$ はアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す。)

で示されるアシル基を導入する請求項10記載の製造法。

12. アシル基としてベンゾイル基を導入する請求項11記載の製造法。

エステル誘導体の従来の製造法としては、下記反応式で示されるように、3,4-ジヒドロキシ酪酸の4位ヒドロキシル基を1-ブチルジフェニルシリル基またはトリフェニルメチル基で保護した化合物にマロン酸ハーフエステルのMg塩とカルボニルジイミダゾール(CDI)を作用させるか、もしくはそのエステル誘導体に酢酸エステルのリチウムエノラートを作用させる方法が知られている(特開昭63-22056号公報、特開平1-199945号公報参照)。



(式中、Prは1-ブチルジメチルシリル基またはトリフェニルメチル基、 $\text{R}^4$ はエチル基またはt

ーブチル基を表す。)

(発明が解決しようとする問題点)

上記方法はいずれも、出発化合物である4位のヒドロキシル基が保護された3,4-ジヒドロキシ脂肪酸誘導体の合成が比較的煩雑であること、生成物の6位ヒドロキシル基が保護された化合物しか得られないこと、CDI等の比較的高価な試剤を用いなければならない等の改善すべき点を有しており、5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の工業的製法としては必ずしも実用的であるとは言えない。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、かかる実状に鑑み経済的に実用性に優れた5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法について鋭意検討した結果、3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体に酢酸エステルのリチウムエノラートもしくは、亜鉛とα-ブromo酢酸エステルから調製される亜鉛エノラートを作用させること[リフォーマツキ(Reformatsky)反応]により、経済的に

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体が製造できることを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I):



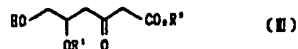
(式中、R<sup>1</sup>は水素またはシリル型保護基を表す。)

で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体を、式(II):



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1~10のアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す。)

で示される酢酸エステルのリチウムエノラートと反応させることを特徴とする、式(III):

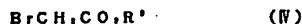


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記に同じ。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘ

キサン酸エステル誘導体の新規製造法を提供する。

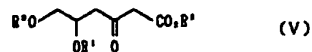
また、本発明は、式(I)で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体を亜鉛の存在下、式(IV)



(式中、R<sup>2</sup>は前記に同じ。)

で示されるα-ブromo酢酸エステルと反応させることを特徴とする、式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法を提供する。

更に本発明は、上記式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の1位ヒドロキシル基を保護することを特徴とする、式(V):

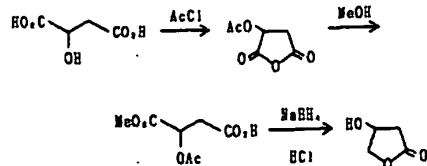


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記に同じ。R<sup>3</sup>はヒドロキシル基の保護基を表す。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法をも提供する。

本発明によると、光学活性な(S)-3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを出発原料に用いることにより、HMG-CoA還元阻害剤中間体として特に有用な立体を有する(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体を容易に製造できる。

本発明の出発化合物である3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体は、例えば、リンゴ酸から3ステップで3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを製造し[シンセティック・コミュニケーション(SYNTHETIC COMMUNICATION)、16、183(1986)参照]、必要に応じて3位ヒドロキシル基をシリル基等によって保護することによって製造できる。保護基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基等のシリル型保護基が好ましい。上記反応は、以下の反応式で示される:



本発明において、酢酸エステルのリチウムエノラートを用いる場合、酢酸エステルとしては酢酸イープテル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸メチル等が使用できるが、反応の選択性及び収率面から、酢酸イープテルが好ましい。

リチウムエノラートの調製には、通常用いられるリチウムジイソプロピルアミドが好適に使用でき、例えば、ジイソプロピルアミンと*n*-ブチルリチウムの反応によって、リチウムジイソプロピルアミドを調製しておき、酢酸エステルを添加して酢酸エテルのリチウムエノラートとした後、4-シアノ-3-ヒドロキシ酢酸エステルを添加して反応させることによって6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを合成することができる。リチウムジイソプロピルアミ

活性化する場合、例えば亜鉛をTHF等に懸濁した混合物に、亜鉛に対して好ましくは2～50重量％、更に好ましくは10～20重量％のトリメチルシリクロライドを添加して攪拌することによって活性化が達成される。反応は例えば、活性化した亜鉛と3-ヒドロキシアブチラクトン誘導体とTHF等の非プロトン性溶媒からなる混合物にα-プロモ酢酸エステルを滴下反応させることにより行うことができ、α-プロモ酢酸エステル及び亜鉛はラクトンに対して1～5モル当量、好ましくは1.5～4当量使用される。反応温度は用いる溶媒にもよるが、例えばTHFを用いた場合、好ましくは15℃～70℃、更に好ましくは20℃～65℃で行われる。

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルの1級ヒドロキシル基の保護基としては、ベンゾイル基、アセチル基等のアシル基、イープテルリフェニルシリル基、イープテルジメチルシリル基等のシリル基、トリフェニルメチル基等のエーテル型保護基などが利用できる。例えば、ベ

ンゾイル基を利用する場合、常法によりビリジン等の塩基の存在下に、塩化ベンゾイル等のベンゾイル化剤を作用させることによって目的とする保護基の導入が達成される。塩化ベンゾイルの使用量は、R<sup>1</sup>が水素の場合、ジベンゾイル化を最小限に抑える為には、好ましくは1～1.5当量、より好ましくは1～1.2当量である。

反応温度は低温が好ましく、一般に-100℃～20℃、好ましくは、-80℃～0℃である。

溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフラン(THF)、ヘキサン等の非プロトン性溶媒が使用でき、なかでもTHFが好適に使用できる。

α-プロモ酢酸エステルと亜鉛の反応により調製される亜鉛エノラートを用いる場合、α-プロモ酢酸エステルとしてはα-プロモ酢酸イープテル、α-プロモ酢酸イソプロピル、α-プロモ酢酸エチル、α-プロモ酢酸メチル等のアルキルエステルが使用できるが、なかでも反応の選択性、収率の面からα-プロモ酢酸イープテルが好ましい。亜鉛エノラートの調製に使用する亜鉛は予め塩酸洗浄等により活性化するか、系中でトリメチルシリクロライド等を用いて活性化することが好ましい。トリメチルシリクロライドを用いて

活性化する場合、例えば亜鉛をTHF等に懸濁した混合物に、亜鉛に対して好ましくは2～50重量％、更に好ましくは10～20重量％のトリメチルシリクロライドを添加して攪拌することによって活性化が達成される。反応は例えば、活性化した亜鉛と3-ヒドロキシアブチラクトン誘導体とTHF等の非プロトン性溶媒からなる混合物にα-プロモ酢酸エステルを滴下反応させることにより行うことができ、α-プロモ酢酸エステル及び亜鉛はラクトンに対して1～5モル当量、好ましくは1.5～4当量使用される。反応温度は用いる溶媒にもよるが、例えばTHFを用いた場合、好ましくは15℃～70℃、更に好ましくは20℃～65℃で行われる。

#### (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、もとより本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例1

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸イープテルの製造

ジイソプロピルアミン3.54g(35mmol)とTHF10mlからなる溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で*n*-ブチルリチウム15%ヘキサン溶液21.3ml(35mmol)を滴下した。0℃で30分攪拌後、-70℃に冷却し、4.79ml(35mmol)の酢酸イープテルを滴下した。-70℃で1時間

攪拌後、(S)-3-ヒドロキシ-7-ブチロラクトン 1.02g (10 mmol) の THF 1 ml 溶液を滴下した。-70℃で2時間攪拌後、-10℃で30分攪拌した。反応液を1N塩酸50mlとエーテル50mlからなる溶液に注ぎ、更に1N塩酸で水層のpHを6.5に調整した。分液後、水層を酢酸エチル50mlで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:アセトン=5:1)によって精製し、1.56gの(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルを得た(収率71.4%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{ MHz}): \delta = 1.48 (\text{s}, 9\text{H}), 2.68-2.83 (\text{m}, 2\text{H}), 3.05-3.48 (\text{m}, 2\text{H}), 3.42 (\text{s}, 2\text{H}), 3.45-3.68 (\text{m}, 1\text{H}), 4.02-4.6 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

IR (neat): 3425, 3000, 1710, 850  $\text{cm}^{-1}$ 。

$[\alpha]_D^{25} = -17.25 (c=2.14, \text{メタノール})$

#### 実施例 2

ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルを得た。

#### 実施例 3

(S)-5,6-ジヒドロキシ-6-ベンゾイロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルの製造

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチル 16.8g (77 mmol) と塩化メチレン 120 ml からなる溶液に、0℃で、ピリジン 11.2 ml と塩化ベンゾイル 10.2 ml を加え、0℃のまま2時間攪拌した。反応終了後、水 38 ml を加え、20% NaOH で pH を 7 に調整した後、分液して水層を塩化メチレンで抽出(120 ml × 2)し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することによって得られた油状物をシリカゲルのクロマトグラフィ(ヘキサン:アセトン=5:1)によって精製して 19.3g (60 mmol) の (S)-5,6-ジヒドロキシ-6-ベンゾイロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルを固体として得た。融点: 67~68℃。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 90\text{ MHz}): \delta = 1.46 (\text{s},$

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルの製造

亜鉛末 9.82g (0.15 mol) を THF 40 ml に懸濁した懸濁液に、室温でトリメチルシリルクロライド 1.9 ml (15 mmol) を加え、30分攪拌した後、 $\alpha$ -ブromo酢酸1-ブチル 2.4 ml (10.5 mmol) を加えた。(S)-3-ヒドロキシ-7-ブチロラクトン 4.27g (42 mmol) を加え、バス温を65℃に上昇した後、 $\alpha$ -ブromo酢酸1-ブチル 15.3 ml (94.5 mmol) を30分かけてゆっくり添加した。添加終了後、更に30分バス温65℃で攪拌し、反応液を室温に戻して水50mlを添加して反応を停止させた。20% NaOH 水を用いて反応液のpHを6.8に調整し、析出した固体を濾過によって取り除き、濾液を酢酸エチル 100 ml で3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する事により得られた油状物をシリカゲルのカラムクロマト(ヘキサン:アセトン=5:1)を用いて精製することにより、2.66g (12.2 mmol) の (S)-5,6-ジ

9H), 2.85 (d, 2H, J=6 Hz), 3.09 (d, 1H, J=4 Hz), 3.42 (s, 2H), 4.32-4.6 (m, 3H), 7.26-7.6 (m, 3H), 8.0-8.11 (m, 2H)。

IR (KBr): 3495, 1730, 1700, 1335, 1290, 1150, 720  $\text{cm}^{-1}$ 。

(発明の効果)

本発明の方法により、HMG-CoA還元酵素阻害剤中間体として有用な5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体を効率的かつ経済的に製造する事ができる。

特許出願人 鐘 岡 化 学 工 業 株 式 会 社  
代 理 人 弁 理 士 青 山 泰 ほか1名